

Óxido nítrico inalatório no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido

Inhaled nitric oxide to treat persistent pulmonary hypertension of the newborn

Vânia Olivetti Steffen Abdallah¹, Daniela Marques de Lima Mota Ferreira², Adriano Silva Neves³, Débora Miranda Diogo³, Priscila Miranda Diogo³, Samuel Padovani Steffen³, Ednaldo Carvalho Guimarães⁴

RESUMO

Objetivos: conhecer as indicações do uso de NOi, dose média utilizada e resposta ao tratamento em recém-nascidos internados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. **Métodos:** foram analisados 62 prontuários e considerados dois grupos de recém-nascidos (RN) de acordo com o desfecho para sobrevivência (n=39) ou óbito (n=23). Testes t-Student e binomial, p<0,05. **Resultados:** do total, 47 eram masculinos, 18 nasceram de parto normal e 44 de cesariana. Os RNs que sobreviveram tinham maior idade gestacional clínica e mais peso ao nascimento (p<0,05). Cardiopatia congênita, hipoplasia pulmonar, sepse e síndrome da membrana hialina (SMH) foram mais frequentes nos RNs que evoluíram para óbito, enquanto que a síndrome de aspiração de mecônio (SAM) estava mais presente nos RNs que sobreviveram (p<0,05). Não houve diferença significativa quanto a: asfixia perinatal, hérnia diafragmática, hipertensão pulmonar persistente neonatal (HPPN) e taquipneia transitória do recém-nascido (p>0,05). A dose inicial de NOi e a duração do tratamento foram maiores nos RNs que sobreviveram (p<0,05). A idade de início do tratamento, a dose máxima de NOi e o tempo de ventilação mecânica não apresentaram diferenças entre os grupos (p>0,05). O índice de oxigenação foi significativamente mais alto nos óbitos (p<0,05). Não foram observados efeitos colaterais. **Conclusões:** a terapia com NOi foi indicada principalmente na asfixia perinatal, SAM, SMH e sepse. As doses de NOi entre 15 e 30 ppm mostraram-se seguras e a diminuição do índice de oxigenação sugere resposta positiva ao tratamento.

Palavras-chave: Óxido Nítrico; Hipertensão Pulmonar; Recém-Nascido.

ABSTRACT

Objectives: To know the inhaled nitric oxide (iNO) use indications, the average used dose, and the reaction to treatment in newborns hospitalized at the Neonatal Intensive Care Unit. **Methods:** 62 medical records were analyzed and two newborn groups were considered according to the survival (n=39) or death (n=23) outcome. t-Student and binomial tests, p<0.05. **Results:** From the total, 47 subjects were male, 18 were born from natural childbirth, and 44 from cesarean section. The newborns that survived had a higher clinical gestational age and more weight at birth (p>0.05). Congenital heart defect, pulmonary hypoplasia, sepsis, and hyaline membrane syndrome (HMS) were more frequent in newborns that evolved to death, while the meconium aspiration syndrome (MAS) was more present in the ones that survived (p<0.05). There was no significant difference concerning: perinatal asphyxia, diaphragmatic hernia, neonatal persistent pulmonary hypertension (NPPH), and newborn transient taquipneia (p>0.05). The iNO initial dose and treatment time were superior in newborns that survived (p<0.05). Age in the beginning of the treatment, maximum doses of iNO, and time of mechanical ventilation did not present significant differences between the groups (p>0.05). The oxygenation index was significantly higher in the deceased ones (p<0.05). No adverse

¹ Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia (FAMED-UFU); Chefe do Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas da UFU (HC-UFU). Uberlândia, MG – Brasil.
² Médica do Serviço de Neonatologia do HC-UFU. Uberlândia, MG – Brasil.
³ Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade de Medicina da UFU. Uberlândia, MG – Brasil.
⁴ Professor da Faculdade de Matemática da UFU. Uberlândia, MG – Brasil.

Recebido em: 30/04/2011
Aprovado em: 11/10/2012

Instituição:
Hospital de Clínicas da
Universidade Federal de Uberlândia (HC/UFU)
Uberlândia, MG – Brasil

Endereço para correspondência:
Vânia Olivetti Steffen Abdallah
R. Acre, 855
Bairro: Umuarama
CEP: 38402-022
Uberlândia, MG – Brasil
E-mail: vosabdallah@hotmail.com

effects were seen. Conclusions: Therapy with iNO was mainly indicated for perinatal asphyxia, MAS, HMS, and sepsis. iNO doses between 15 and 30 ppm proved to be safe, and the decrease of the oxygenation index suggests a positive reaction to the treatment.

Keywords: Nitric Oxid; Hypertension, Pulmonary; Infant, Newborn.

INTRODUÇÃO

A hipertensão pulmonar persistente neonatal (HPPN) é entidade clínica caracterizada por resistência vascular pulmonar aumentada (RVP), pressão elevada na artéria pulmonar, curto-circuito direita-esquerda de sangue não oxigenado através do canal arterial patente e/ou forame oval e hipoxemia sistêmica grave. Ocorre sempre que a transição da circulação pulmonar fetal não se instala normalmente ao nascimento.^{1,5}

Os principais fatores que contribuem para a não reversibilidade da circulação fetal em neonatal e impedem a redução pós-natal da RVP são hipóxia intrauterina, asfixia perinatal, acidose respiratória e/ou metabólica e hipercapnia.^{1,2,6}

A HPPN ocorre em em torno de 0,1 a 0,2% de todos os nascidos vivos, incidindo em aproximadamente 1,0 a 2,0% de todas as admissões de recém-nascidos (RN) em Unidades de Tratamento Intensivo (UTI) Neonatal.^{1,2}

A maioria dos recém-nascidos portadores de HPPN é a termo ou pós-termo e apresenta insuficiência respiratória progressiva, que inicia nas primeiras horas de vida, caracterizada por cianose, taquipneia, insuficiência cardíaca ou choque, sendo bastante sensíveis à manipulação e aos procedimentos.^{2,7}

O diagnóstico e a terapêutica precoces são de fundamental importância para prevenir a piora progressiva do curto-circuito (*shunt*) direito-esquerdo.⁷

O óxido nítrico inalatório (NOi) é método terapêutico que atua como vasodilatador pulmonar seletivo e tem efeitos benéficos sobre as trocas gasosas e a ventilação, melhorando rapidamente crianças com hipóxia. Seu uso é seguro em UTI sob monitorização rigorosa.^{7,8} Vários trabalhos têm sido realizados mostrando melhora significativa na oxigenação com a utilização do NOi e por isso o seu uso é considerado o tratamento de escolha da HPPN.^{2,9-11}

A HPPN tem sido importante causa de internação na UTI Neonatal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), que é serviço de referência regional. Os objetivos deste estudo fo-

ram conhecer as indicações, determinar a dose média e avaliar a resposta ao tratamento com NOi nos recém-nascidos internados na UTI Neonatal do HC-UFU.

MÉTODOS

O estudo foi observacional, retrospectivo, realizado na UTI Neonatal do HC-UFU após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Foram incluídos todos os RNs internados na UTI Neonatal com diagnóstico de HPPN e submetidos ao tratamento com NOi no período de 15 de setembro de 2002 a 15 de agosto de 2005. Os prontuários dos pacientes com diagnóstico de HPPN foram levantados no Setor de Estatística e Prontuário Médico do HC-UFU.

O diagnóstico foi realizado clinicamente segundo a prática do Serviço de Neonatologia diante da impossibilidade de realização do exame ecocardiográfico à beira do leito de todos os pacientes. A manifestação clínica sugestiva de HPPN foi insuficiência respiratória progressiva de início nas primeiras horas de vida, caracterizado por cianose, taquidispneia, labilidade da saturação de oxigênio à manipulação e aos procedimentos médico-hospitalares. A indicação do tratamento com NOi foi realizada nos recém-nascidos a termo (RNT) com base no índice de oxigenação (IO) (>20) e nos recém-nascidos prematuros (RNPT) como medida de resgate devido à hipoxemia grave não responsiva às medidas usuais da UTI.

As informações foram obtidas da revisão do prontuário, sendo preenchida ficha com dados do RN considerando-se características demográficas, diagnóstico de base, idade de início do tratamento com NOi, valores dos IOs e doses de NOi no início do tratamento, 0-6h, 6-24h do início do tratamento e após 24h de tratamento, duração do tratamento com NOi, número de dias de ventilação mecânica (VM), achados ultrassonográficos (USG) de crânio e complicações decorrentes do tratamento com NOi. Foram excluídos os RNs cujos dados não puderam ser obtidos dos prontuários ou cujos prontuários não foram localizados.

Os RNs foram separados em dois grupos: grupo I – RNs que sobreviveram; e grupo II – RNs que evoluíram para óbito.

A análise estatística foi realizada utilizando-se os testes t-Student e binomial pelo programa de informática BioEstat 2.0¹², sendo considerados estatisticamente significantes os valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

No período compreendido entre 15 de setembro de 2002 e 15 de agosto de 2005 foram admitidos 956 RNs na UTI Neonatal do HC-UFU, sendo que 63 (6,6%) receberam tratamento com NOi. Foi excluído um paciente devido à falta de dados no prontuário. A população estudada consistiu de 62 RNs, sendo 47 (75,80%) masculinos e 15 (24,20%) femininos. O número de indivíduos nascidos no HC-UFU foi de 36 (58,06%) e os procedentes de outros serviços 26 (41,94%); sendo 18 (29,03%) de parto normal e 44 (70,97%) de cesariana. Considerando a idade gestacional (IG) clínica, 32 (51,61%) RNs foram prematuros (menor de 37 semanas de gestação) e, destes, 15 (24,19%) apresentaram idade gestacional igual ou acima de 34 semanas. Os RNs que utilizaram NOi e sobreviveram foram 39 (62,91%) e os que evoluíram para óbito foram 23 (37,09%).

Tendo-se os indivíduos na totalidade, a IG clínica média foi de 36,1 semanas, o peso médio ao nascimento foi de 2.486 gramas, o Apgar médio de primeiro minuto foi cinco e o Apgar médio de cinco minutos foi sete. As características dos RNs tratados com NOi, de acordo com o desfecho para sobrevida ou óbito, encontram-se especificadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características dos recém-nascidos tratados com NOi de acordo com o desfecho para sobrevida ou óbito

Características	Sobrevida (n=39)	Óbito (n=23)	valor de "p"
IG clínica (semanas)	37,5	34	0,0002
Peso (gramas)	2762,56	2017,82	0,0014
Apgar 1'	5,41	5,13	0,6631
Apgar 5'	7,38	6,77	0,2602

IG = Idade Gestacional.

Os diagnósticos dos RNs tratados com NOi são mostrados na Tabela 2, segundo o desfecho final para sobrevida ou óbito.

Quanto ao número total de pacientes, a idade média de início do tratamento com NOi foi de 82 horas, a dose inicial média de NO foi de 18 ppm, a dose máxima média de NO foi de 29 ppm, a duração média do tratamento foi de 58 horas e o tempo médio de ventilação mecânica foi de 10 dias. Comparando o grupo de RN que sobreviveu e o grupo de RN que evoluiu para óbito, a dose inicial de NO e a duração

do tratamento foram significativamente maiores no primeiro grupo. Nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos em relação à idade de início do tratamento, à dose máxima utilizada e ao número de dias de ventilação mecânica (Tabela 3).

Tabela 2 - Diagnósticos dos recém-nascidos tratados com NOi de acordo com o desfecho para sobrevida ou óbito

Doença de Base	Sobrevida (n=39)	Óbito (n=23)	valor de "p"
Asfixia perinatal	9	7	0,5224
Cardiopatias congênitas	2	5	0,0459
Hérnia diafragmática	2	2	0,5807
Hipoplasia pulmonar	0	3	0,0242
HPPN	4	1	0,4092
SAM	13	0	0,0030
Sepse	3	7	0,0187
SDR	5	8	0,0402
TTRN	7	1	0,1228
Total	45	34	

HPPN = Hipertensão Pulmonar Persistente Neonatal; SAM = Síndrome de Aspiração de Mecônio; SMH = Síndrome do Desconforto Respiratório; TTRN = Taquipnéia Transitória do Recém-Nascido.

Tabela 3 - Idade de início, doses inicial e máxima, duração do tratamento e número de dias de ventilação mecânica dos recém-nascidos tratados com NOi, de acordo com o desfecho para sobrevida ou óbito

Tratamento	Sobrevida (n=39)	Óbito (n=23)	valor de "p"
Idade de início (horas)	64,30	112,34	0,3746
Dose inicial (ppm)	19,94	15,43	0,0056
Dose máxima (ppm)	29,84	27,69	0,4875
Duração do tratamento (horas)	71,53	35,26	0,0042
VM (dias)	9,71	11,00	0,8071

VM = ventilação mecânica.

A distribuição das médias do IO dos RNs de acordo com o desfecho para sobrevida ou óbito, em relação ao tempo, está apresentada na Figura 1.

Não foram observados efeitos adversos oriundos do tratamento com NOi, tais como meta-hemoglobinemia e hemorragias.

O USG de crânio foi procedido em 32 RNs tratados com NOi. Os achados mais frequentes foram edema e hemorragia cerebral no grupo de RN que sobreviveu, com 10 casos no total, e hemorragia, hidrocefalia e leucomalácia no grupo de RN que evoluiu para óbito,

com quatro casos no total. A leucomalácia foi, de forma significativa, o achado mais frequente no grupo de RN que evoluiu para óbito ($p < 0,05$).

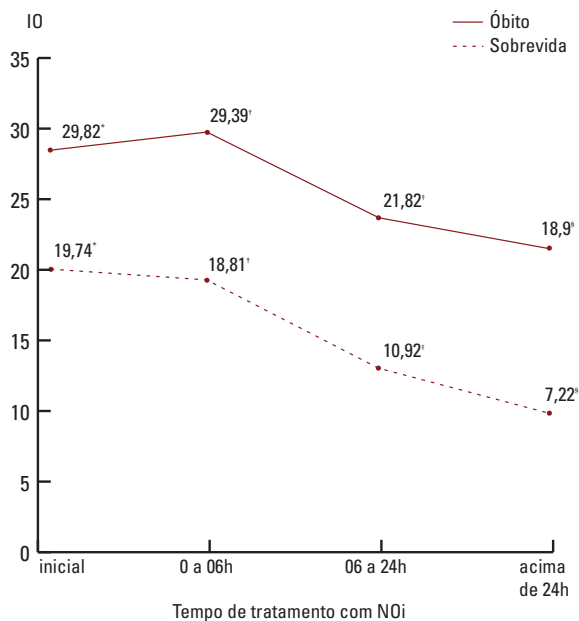


Figura 1 - Distribuição do Índice de Oxigenação (IO) dos recém-nascidos tratados com NOi, de acordo com o desfecho para sobrevida ou óbito.

* $p = 0,0217$; † $p = 0,0243$; ‡ $p = 0,0013$; § $p = 0,0001$.

DISCUSSÃO

A utilização de NOi tem demonstrado resultados favoráveis no tratamento da HPPN, definida como falência no relaxamento da vasculatura pulmonar ao nascimento, resultando em *shunt* cardíaco direito-esquerdo e hipoxemia.^{3,4}

Os primeiros estudos multicêntricos e randomizados que avaliaram a terapia com NOi no tratamento da HPPN consideraram RN a termo ou próximo do termo. Esses estudos verificaram, nos RNs que receberam NOi, melhora na oxigenação sistêmica, com redução do IO e aumento da pressão arterial de oxigênio (PaO_2), e menos necessidade da utilização de procedimentos invasivos e complexos, como a membrana de oxigenação extracorpórea (ECMO).^{13,14} Alguns autores¹⁵, em outro estudo multicêntrico e randomizado, avaliaram o uso de NOi no tratamento da HPPN moderada em RN com idade igual ou superior a 34 semanas de gestação e encontraram, no grupo que recebeu NOi, melhora na PaO_2 , redução da necessidade de ventilação de suporte e menos progressão para HPPN grave.

Neste estudo, verificou-se que as crianças que utilizaram NOi e evoluíram para óbito tinham menor idade gestacional clínica e peso ao nascimento inferior ao daquelas que sobreviveram. A utilização de NOi em RNs prematuros portadores de insuficiência respiratória e hipoxemia é controversa e os benefícios ainda não são convincentes.^{16,17,18} Por esse motivo, a terapia com NOi no prematuro, neste serviço, é utilizada apenas nos casos de mais gravidade, muitas vezes como medida de resgate, podendo justificar a acentuada ocorrência dos óbitos observada no estudo.

Quanto ao Apgar de primeiro e quinto minutos, não foram encontradas diferenças significativas entre os RNs de acordo com o desfecho para sobrevida ou óbito e os valores das médias aproximaram-se daqueles encontrados por outros autores¹⁶, que foram 4 e 7, respectivamente.

Conhecendo a doença de base que determinou a hipertensão pulmonar, os principais diagnósticos foram anóxia perinatal, síndrome de aspiração de mecônio (SAM), síndrome do desconforto respiratório (SDR) e sepse. As doenças de base interferem sobremaneira no curso da HPPN, na sobrevida dos pacientes e no tratamento com NOi. No estudo de Ribeiro *et al.*¹⁹, a sobrevida foi de 100% nos RNs com diagnóstico de SAM, 33% nos RNs com cardiopatia congênita, 0% nos RNs com sepse e 0% nos RNs com SDR. Outros autores apuraram que crianças com hérnia diafragmática congênita não responderam bem ao tratamento com NOi.^{2,10, 20}

A média de início da terapia com NOi foi de 23 horas de idade no trabalho realizado por Sehgal *et al.*²¹, diferindo do que foi encontrado no presente estudo (82,19 horas). Pesquisas conduzidas em RNs a termo evidenciaram que o NOi na dose inicial de 20 ppm melhora o resultado final, reduzindo a incidência de óbito e necessidade de ECMO. Em prematuros, o NOi melhora a oxigenação, porém não mostra resultados concretos quanto à redução da mortalidade.^{2,8,18} A dose máxima de NOi pode atingir 80 ppm; contudo, é segura a utilização por períodos curtos, pela possibilidade de efeitos colaterais². A maioria dos trabalhos relatou dose máxima de aproximadamente 40 ppm.^{3,21} Sehgal *et al.*²¹ ressaltaram duração de tratamento com NOi de 52 horas. Esses dados são similares aos resultados encontrados neste estudo (dose inicial média de 18,29 ppm, dose máxima média de 29,14 ppm e duração média do tratamento de 58,08 horas). A duração média de ventilação mecânica foi de 4,9 dias, segundo Sehgal *et al.*²¹, diferente da en-

contrada neste trabalho (10,35 dias). Os parâmetros de ventilação mecânica, incluindo saturação arterial de oxigênio, demonstram melhora com utilização do NOi, permitindo a descontinuidade das doses de NOi como da ventilação mecânica.¹⁹

Nesta investigação detectou-se que os RNs que sobreviveram quando tratados com o NOi diminuíram os índices de oxigenação (IO) em todos os intervalos de tempo analisados, ou seja, IO inicial, nas primeiras seis horas, entre seis e 24 horas e após 24 horas. Nos RNs que evoluíram para óbito, o IO se elevou no intervalo entre a dose inicial e as primeiras seis horas de tratamento, declinando, porém, nos outros intervalos. Outros autores demonstraram diminuição dos IOs após tratamento com NOi, mesmo nos pacientes sem boa resposta clínica ao tratamento.²¹⁻²³

Uma vez inalado, o NO atravessa o leito vascular pulmonar e, após promover o efeito vasodilatador, combina-se à hemoglobina, produzindo meta-hemoglobina, que desencadeia, quando em níveis acima de 10%, a meta-hemoglobinemia. A meta-hemoglobina não é diretamente tóxica, mas a hemoglobina ligada ao NO não carrega moléculas de oxigênio, o que pode produzir efeitos sistêmicos.^{3,11} A utilização do NOi também pode formar radicais livres que, quando em excesso no plasma, acredita-se que predisõem ao desenvolvimento de algumas doenças como retinopatia da prematuridade, enterocolite necrosante e leucomalácia periventricular.²⁴ Além de todos esses efeitos colaterais, o NOi pode exercer efeitos antitrombóticos e anti-inflamatórios generalizados, agindo em leucócitos e plaquetas.²⁵ Esses efeitos são dose-dependentes e tanto o excesso como a deficiência implicam a gênese de várias doenças específicas.²⁶ A hemorragia intraventricular é possível com o uso do NOi, desde que o tempo de sangramento é aumentado de 33 a 50%.¹⁷

Neste estudo não foram observados meta-hemoglobinemia e distúrbios da coagulação sanguínea nos RNs tratados com NOi. Quando comparados os RNs que sobreviveram com os que foram a óbito em relação aos achados ultrassonográficos, não se encontraram diferenças estatisticamente significantes nos casos sem alterações, com assimetria ventricular, edema cerebral, hemorragia e hidrocefalia. Destacou-se diferença estatística quando analisados os casos de leucomalácia, que foram mais frequentes no grupo de óbitos. Obviamente não se pode afirmar que esses achados são consequentes ao uso do NO, uma vez que esta pesquisa não comparou as crianças tratadas com NO com outras tratadas diferente-

mente. Em estudo randomizado duplo-cego realizado por Schreiber *et al.*²⁷, foram comparados neonatos tratados com NOi e outros tratados com placebo. A incidência de hemorragia intraventricular e leucomalácia, nos dois grupos, não apresentou diferença estatisticamente significativa. Em outro estudo clínico, randomizado, de Van Meurs *et al.*²⁸, também não se enfatizou diferença significativa na incidência de hemorragia intraventricular e leucomalácia.

Os dados aqui apresentados revelam que a terapia com NOi foi indicada principalmente nos casos de HPPN cuja fisiopatologia de base foram asfixia perinatal, SAM, SDR e sepse. Além disso, as doses de NOi entre 15 e 30 ppm mostraram-se seguras, não ocasionando efeitos colaterais. A diminuição do índice de oxigenação ao longo do tratamento com NOi sugere resposta positiva ao tratamento, justificando sua indicação.

REFERÊNCIAS

1. Diniz EMA Hipertensão pulmonar persistente neonatal. *Pediatr Mod* 2000; 36: 35-41.
2. Sugihara C Tratamento de hipertensão pulmonar persistente do recém nascido. *J Pediatr (Rio J)* 2001; 77 (Supl.1):S17-S24.
3. Wendel KR, Nathan AT. Inhaled nitric oxide. *Newborn Infant Nurs Rev*.2006; 6: 100-5.
4. Thérèse Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Paediatr Repir Rev*.2006; 7: 175-6.
5. Stayer AS, Liu Y Pulmonary hypertension of the newborn. *Best Pract Clin Anaesthesiol*. 2010; 24(3):375-86.
6. Dumas de La Roque E, Storme L, Mauriat P, Bonnet S. Pulmonary hypertension in pediatric and neonatal intensive care unit. Part I: pathophysiology. *Arch Pediatr*. 2011; 18(1):68-75.
7. Dumas de La Roque E, Storme L, Mauriat P, Bonnet S. Pulmonary hypertension in pediatric and neonatal intensive care unit. Part II: diagnosis and treatment. *Arch Pediatr*. 2011; 18(2):195-203.
8. Fioretto JR Uso do óxido nítrico em pediatria. *J Pediatr (Rio J)*. 2003; 79:177-86.
9. American Academy of Pediatrics. Committee on fetus and newborn. Use of inhaled nitric oxide. *Pediatrics*. 2000; 106: 344-5.
10. Finer NN, Barrington KJ Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Library*; 2004 Chichester, UK.
11. DiBiasi RM, Myers TR, Hess DR. Evidence-based practice guideline: inhaled nitric oxide for neonates with acute hypoxic respiratory failure. *Respir Care*. 2010; 55(12): 1717-45.
12. Ayres M, Ayres Júnior M, Ayres DL. *BioEstat 2.0: aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas*. Belém: Sociedade Civil Mamirauá, Brasília: CNPq; 2000. 272 p.
13. Roberts JD, Fineman JR, Morin FC, *et al* Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The inhaled nitric oxide study group. *N Engl J Med*. 1997; 336: 605-10.

14. NINOS (Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group). Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med.* 1997; 336: 597-604.
15. Sadiq HF, Mantych G, Benawra, RS, Devaskar UP, Hocker JR. Inhaled nitric oxide in the treatment of moderate persistent pulmonary hypertension of the newborn: A randomized controlled, multicenter trial. *J Perinatol.* 2003; 23:98-103.
16. Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, Gerstmann DR, Labella JJ, Sardesai S. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxemic respiratory failure: a randomized controlled trial. *Lancet.* 1999; 354: 1061-5.
17. Hascoet JM, Fresson J, Claris O, Hamon I, Lombet J, Liska A. The safety and efficacy of nitric oxide therapy in premature infants. *J Pediatr.* 2005; 146:318-23.
18. Cole FS, Alleyne C, Barks JD, *et al.* NHI Consensus Development statement: inhaled nitric-oxide therapy for premature infants. *Pediatrics.* 2011; 127(2):363-9.
19. Ribeiro SNS, Netto MS, Teixeira IMC. O emprego do óxido nítrico na unidade de terapia intensiva neonatal do Hospital Sofia Feldman. *Rev Med Minas Gerais.* 2005; 15:147-52.
20. Cook LN, Stewart DL. Inhaled nitric oxide in the treatment of persistent pulmonary hypertension/ hypoxic respiratory failure in neonates: an update. *J Kentucky Med Assoc.* 2005; 103:138-47.
21. Sehgal A, Callander I, Stack J, Momsen T, Levis-Sterling. Experience with inhaled nitric oxide therapy in hypoxic respiratory failure of the newborn. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2005; 47:245-9.
22. Hwang SJ, Lee KH, Hwang JH, Choi CW, Shim JW, Chang YS, Park WS. Factors affecting the response to inhaled nitric oxide therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn infants. *Yonsei Med J.* 2004; 45:49-55.
23. Dhillon R. The management of neonatal pulmonary hypertension. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012 May; 97(3):F223-8
24. Saugstad OD. Update on oxygen radical disease in neonatology. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2001 Apr; 13(2):147-53.
25. Cheung, PY; Salas E, Etches PC, Phillipos E, Schulz R, Radomski MW. Inhaled nitric oxide and inhibition of platelet aggregation in critically ill neonates. *Lancet.* 1998; 351:1181-2.
26. Weinberger B, Fakhrzadeh L, Heck DE. Inhaled nitric oxide primes lung macrophages to produce oxygen and nitrogen intermediates. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158:931-8.
27. Schreiber MD, Gin-Mestan K, Marks JD, Huo D, Lee G, Srissuparp P. Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 349:2099-107.
28. Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA, *et al.* Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. *N Engl J Med.* 2005 Jul 7; 353(1):13-22.